

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xeloda 150 mg y 500 mg comprimidos recubiertos con película.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

150 mg de capecitabina  
Excipiente: 15,6 mg de lactosa anhidra.  
500 mg de capecitabina  
Excipiente: 52 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película de color melocotón claro, de forma oblonga, biconvexa, con la marca "150" en uno de los lados y "Xeloda" en el otro.

Comprimidos recubiertos con película de color melocotón, de forma oblonga, biconvexa, con la marca "500" en uno de los lados y "Xeloda" en el otro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Xeloda está indicado para el tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes).

Xeloda está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Xeloda está indicado en el tratamiento en primera línea del cáncer gástrico avanzado en combinación con un régimen que incluya platino.

Xeloda en combinación con docetaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

Xeloda está también indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Xeloda solamente debe ser prescrito por un clínico con experiencia en el empleo de agentes antineoplásicos. Los comprimidos de Xeloda se deben ingerir con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida. El tratamiento se interrumpirá si se observa enfermedad progresiva o una toxicidad intolerable. El cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para dosis iniciales de Xeloda de 1.250 mg/m<sup>2</sup> y 1.000 mg/m<sup>2</sup> se recogen en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Posología recomendada:

## Monoterapia

### Cáncer de colon, colorrectal y de mama

La dosis inicial recomendada de Xeloda cuando se administra en monoterapia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico o del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> administrados dos veces al día (por la mañana y la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m<sup>2</sup>) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio III es de 6 meses.

### Tratamiento en combinación

#### Cáncer gástrico y colorrectal

En el tratamiento en combinación, la dosis inicial de Xeloda debe reducirse a 800 – 1000 mg/m<sup>2</sup> cuando se administra dos veces al día durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días, o a 625 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día cuando se administra de forma continuada. La inclusión de agentes biológicos en un régimen en combinación no influye en la dosis inicial de Xeloda.

Para aquellos pacientes que reciban Xeloda en combinación con cisplatino, la premedicación para mantener la hidratación y el tratamiento antiemético apropiado, de acuerdo con la ficha técnica del cisplatino, deberán ser iniciadas antes de la administración de cisplatino.

#### Cáncer de mama

En combinación con docetaxel, la dosis inicial recomendada de Xeloda en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es de 1.250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, combinada con docetaxel a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa, administrada durante 1 hora, cada 3 semanas. De acuerdo con la Ficha Técnica de docetaxel, la premedicación con un corticoide por vía oral, como dexametasona, se iniciará antes de administrar docetaxel a pacientes tratados con la combinación Xeloda más docetaxel.

### Cálculo de la Dosis de Xeloda

Tabla 1 Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Xeloda de 1250 mg/m<sup>2</sup>

Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Nivel de dosis de 1250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día)				
	Dosis completa 1250 mg/m <sup>2</sup>	Número de comprimidos de 150 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Dosis reducida (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300

	Nivel de dosis de 1250 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día)				
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabla 2 Cálculo de la dosis estándar y reducida según la superficie corporal para una dosis inicial de Xeloda de 1000 mg/m<sup>2</sup>

	Nivel de dosis de 1000 mg/m <sup>2</sup> (dos veces al día)				
	Dosis completa  1000 mg/m <sup>2</sup>	Número de comprimidos de 150 mg y/o comprimidos de 500 mg por administración (cada toma ha de ser administrada por la mañana y por la noche)		Dosis reducida (75%)  750 mg/m <sup>2</sup>	Dosis reducida (50%)  500 mg/m <sup>2</sup>
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis por administración (mg)	150 mg	500 mg	Dosis por administración (mg)	Dosis por administración (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

General

La toxicidad debida a la administración de Xeloda se puede controlar mediante tratamiento sintomático y/o modificación de la dosis (interrupción del tratamiento o reducción de la dosis). Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Para aquellas toxicidades que el médico considere que es poco probable que empeoren o lleguen a ser amenazantes para la vida, como por ej., alopecia, alteraciones del gusto o lesiones ungueales, se podrá continuar el tratamiento con la misma dosis, sin reducción o interrupción del mismo. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con Xeloda sobre la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de que se presente toxicidad moderada o grave. Las dosis de Xeloda no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas. A continuación se incluyen las modificaciones posológicas recomendadas en función de la toxicidad:

Tabla 3 Pauta de Reducción de Dosis de Xeloda (Ciclo de 3 semanas o Tratamiento Continuo)

Grados de toxicidad*	Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
• Grado 1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
• Grado 2		
-1 <sup>a</sup> aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
-2 <sup>a</sup> aparición		75%
-3 <sup>o</sup> aparición		50%
-4 <sup>a</sup> aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• Grado 3		

Grados de toxicidad*	Cambios de dosis dentro de un ciclo de tratamiento	Ajuste de dosis para el próximo ciclo/dosis (% de dosis inicial)
-1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
-2ª aparición		50%
-3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
• <i>Grado 4</i>		
-1ª aparición	Interrumpir de forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
-2ª aparición	Interrumpir de forma permanente	No procede

\*Según los Criterios Comunes de Toxicidad del Clinical Trial Group del National Cancer Institute de Canadá (NCIC CTG) (versión 1) o los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) del Programa de Evaluación de la Terapia del Cáncer del US Nacional Cancer Institute, versión 3.0. Para el síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia, ver sección 4.4.

**Hematología:** Los pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  y/o recuento de trombocitos  $< 100 \times 10^9/L$  no deberán ser tratados con Xeloda. Si alguna prueba de laboratorio no prevista es realizada durante un ciclo de tratamiento y se observa que el recuento de neutrófilos cae por debajo de  $1,0 \times 10^9/L$  o que el recuento de plaquetas cae por debajo de  $75 \times 10^9/L$ , se debe interrumpir el tratamiento con Xeloda.

Modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Xeloda en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Xeloda en un ciclo de 3 semanas en combinación con otros agentes se deben realizar de acuerdo a la Tabla 3 anterior para Xeloda y conforme a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) agente(s).

Si al comienzo de un ciclo de tratamiento es necesario retrasar el tratamiento, bien debido a Xeloda o a otro(s) agente(s), entonces la administración de todos los agentes se retrasará hasta que se cumplan los requerimientos necesarios para reiniciar la administración de todos los agentes.

Si durante el ciclo de tratamiento el médico considera que estas toxicidades no están relacionadas con Xeloda, se debe continuar el tratamiento con Xeloda y se debe ajustar la dosis del otro agente de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica.

Si el tratamiento con el(los) otro(s) agente(s) tiene que ser interrumpido permanentemente, se podrá reanudar el tratamiento con Xeloda cuando se cumplan los requerimientos para reiniciar el tratamiento con Xeloda.

Esta advertencia es de aplicación para todas las indicaciones y para todas las poblaciones especiales.

Modificaciones de dosis por toxicidad cuando se utiliza Xeloda de forma continua en combinación con otros agentes:

Las modificaciones de la dosis por toxicidad cuando se utiliza Xeloda de forma continua en combinación con otros agentes se deben realizar según lo indicado en la Tabla 3 para Xeloda y de acuerdo a lo indicado en su ficha técnica para el(los) otro(s) agente(s).

Ajustes posológicos en poblaciones especiales:

**Insuficiencia hepática:** No se dispone de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con insuficiencia hepática para recomendar un ajuste de dosis. No se dispone de información relativa a insuficiencia hepática por cirrosis o hepatitis.

**Insuficiencia renal:** Xeloda está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min [Cockcroft y Gault]). La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina basal de 30-50 ml/min) está aumentada con respecto a la población general. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada se recomienda administrar una dosis reducida que consistirá en un 75% de la dosis inicial de 1250 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal basal moderada no es necesaria una reducción de dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m<sup>2</sup>. En pacientes con insuficiencia renal basal leve (aclaramiento de creatinina basal de 51-80 ml/min) no se precisa ajuste de la dosis inicial. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización e interrumpir rápidamente el tratamiento si el paciente desarrolla una reacción adversa de grado 2, 3 o 4 durante el tratamiento, especificándose en la Tabla 3, incluida más arriba, el posterior ajuste de dosis necesario. Si durante el tratamiento el aclaramiento de creatinina calculado disminuye por debajo de 30 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento con Xeloda. Estas recomendaciones sobre ajuste posológico en caso de insuficiencia renal son aplicables tanto para la monoterapia como para el tratamiento en combinación (ver también la sección siguiente “Ancianos”).

No hay experiencia en **niños** (menores de 18 años).

#### **Ancianos:**

Durante el tratamiento con Xeloda en monoterapia no es necesario ajustar la dosis inicial. Sin embargo, las reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento fueron más frecuentes en pacientes  $\geq 60$  años si se compara con los pacientes más jóvenes.

Cuando Xeloda se utilizó en combinación con otros agentes, los pacientes ancianos ( $\geq 65$  años) desarrollaron más reacciones adversas a medicamentos de grado 3 y 4, incluyendo aquellas que conducen a la interrupción del tratamiento, en comparación con pacientes más jóvenes. Se aconseja una cuidadosa monitorización de los pacientes  $\geq 60$  años.

- En combinación con docetaxel: se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento y de reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento entre pacientes de 60 o más años. Para pacientes de 60 o más años se aconseja empezar el tratamiento con una reducción de dosis de Xeloda al 75% (950 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día) cuando se vaya a combinar este medicamento con docetaxel. Si no se observa toxicidad en pacientes  $\geq 60$  años tratados con una dosis inicial reducida de Xeloda en combinación con docetaxel, la dosis de Xeloda podría aumentarse con precaución a 1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.
- En combinación con irinotecan: para pacientes de 65 o más años tratados con la combinación de Xeloda con irinotecan se recomienda una reducción de la dosis inicial de Xeloda a 800 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

### **4.3 Contraindicaciones**

Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas,

Hipersensibilidad a capecitabina, a alguno de los excipientes o a fluorouracilo,

En pacientes con probada deficiencia de dihidropirimidina dehidrogenasa (DPD),

Durante el embarazo y la lactancia,

En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves,

En pacientes con insuficiencia hepática grave,

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min),

Tratamiento con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina,

Si existen contraindicaciones a cualquiera de los agentes del régimen combinado, no se deberá utilizar ese agente.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los *efectos tóxicos que limitan la dosis* incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y el síndrome mano-pie (reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar). La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren la interrupción permanente del tratamiento, aunque puede ser necesario suspender o reducir las dosis.

*Diarrea.* Xeloda puede inducir la aparición de diarrea, esto ha sido observado en el 50% de los pacientes. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con diarrea severa y administrarles fluidos y reposición de electrolitos si llegaran a deshidratarse. Se pueden emplear los tratamientos antidiarreicos estándar (ej. loperamida). La NCIC CTC define la diarrea de grado 2 como un aumento de 4 a 6 deposiciones/día ó deposiciones nocturnas, diarrea de grado 3 como un aumento de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia y malabsorción, y diarrea de grado 4 como un aumento de  $\geq 10$  deposiciones/día o melenas o la necesidad de un soporte parenteral. La reducción de dosis se realizará según sea necesario (ver sección 4.2).

*Deshidratación.* La deshidratación se debe prevenir o corregir desde el inicio. Los pacientes con anorexia, astenia, náuseas, vómitos o diarrea pueden deshidratarse con mayor rapidez. Si se observa una deshidratación de grado 2 (o mayor), deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con Xeloda y se corregirá la deshidratación. No se reiniciará el tratamiento hasta que no se haya rehidratado al paciente y se hayan corregido o controlado las causas desencadenantes. Las modificaciones de dosis se realizarán según sea necesario en función de la reacción adversa desencadenante (ver sección 4.2).

*Síndrome mano-pie* (también conocido como reacción cutánea mano-pie, eritrodisestesia palmo-plantar o eritema acral inducido por quimioterapia). El síndrome mano-pie de grado 1 se define como entumecimiento, disestesia/parestesia, hormigueo, tumefacción indolora o eritema de las manos y/o pies y/o incomodidad que no altera las actividades normales del paciente.

El síndrome mano-pie de grado 2 se define como un eritema doloroso y tumefacción de manos y/o pies produciendo una incomodidad que afecta a las actividades de la vida diaria del paciente.

El síndrome mano-pie de grado 3 se define como una descamación húmeda, ulceración, aparición de vesículas y dolor intenso de manos y/o pies y/o fuerte malestar que causa en el paciente incapacidad para trabajar o realizar las actividades de la vida diaria. Si se presenta síndrome mano-pie de grado 2 ó 3, se debe interrumpir la administración de Xeloda hasta que desaparezca el efecto o disminuya en intensidad a grado 1. Después del síndrome mano-pie de grado 3, las dosis posteriores de Xeloda deben disminuirse. Cuando Xeloda y cisplatino se utilizan en combinación, no se recomienda el uso de la vitamina B6 (piridoxina) para el tratamiento profiláctico secundario o sintomático del síndrome mano-pie, ya que existen informes publicados en los que se recoge que su uso podría disminuir la eficacia del cisplatino.

*Cardiotoxicidad.* Se ha asociado la cardiotoxicidad con la terapia con fluoropirimidinas, la cual incluye infarto de miocardio, angina, disritmias, shock cardiogénico, muerte súbita y cambios en el electrocardiograma. Estas reacciones adversas fueron más comunes en pacientes con un historial previo de enfermedad arterial coronaria. En pacientes tratados con Xeloda se ha descrito arritmias cardiacas, angina de pecho, infarto de miocardio, fallo cardiaco y cardiomiopatía. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca importante, arritmias y angina de pecho (ver sección 4.8).

*Hipo- o hipercalcemia.* Se ha observado hipo- e hipercalcemia durante el tratamiento con Xeloda. Se debe tener precaución en pacientes con hipo- o hipercalcemia pre-existente (ver sección 4.8).

*Enfermedad del sistema nervioso central o periférico.* Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o periférico, p.ej. metástasis cerebrales o neuropatía (ver sección 4.8).

*Diabetes mellitus o alteraciones de los electrolitos.* Se debe tener precaución en pacientes con diabetes mellitus o con alteración de los electrolitos ya que éstos pueden agravarse durante el tratamiento con Xeloda.

*Anticoagulación con derivados de cumarina.* En un estudio de interacción medicamentosa con la administración de dosis única de warfarina se observó un incremento significativo en el AUC medio (+57%) de la S-warfarina. Estos resultados sugieren una interacción, probablemente debida a una inhibición por capecitabina del sistema isoenzimático citocromo P450 2C9. En los pacientes que reciban terapia concomitante con Xeloda y anticoagulantes derivados de cumarina por vía oral se debe

monitorizar estrechamente su respuesta anticoagulante (INR o tiempo de protrombina) y se ajustará convenientemente la dosis de anticoagulante (ver sección 4.5).

*Insuficiencia hepática.* En ausencia de datos de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática, se debe monitorizar cuidadosamente el uso de Xeloda en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, independientemente de que existan o no metástasis hepáticas. Se debe interrumpir la administración de Xeloda en caso de que se presenten aumentos relacionados con el tratamiento de la bilirrubina  $>3,0$  x ULN o de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) de  $>2,5$  x ULN. El tratamiento con Xeloda en monoterapia se podrá reanudar si la bilirrubina desciende hasta  $\leq 3,0$  x ULN o las aminotransferasas hepáticas disminuyen hasta  $\leq 2,5$  x ULN. Para el tratamiento en combinación de Xeloda más docetaxel, ver también sección 4.2.

*Insuficiencia renal.* La incidencia de reacciones adversas grado 3 o 4 está aumentada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) con respecto a la población normal (ver secciones 4.2 y 4.3).

Como este medicamento contiene lactosa anhidra como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones (Lapp lactasa) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

##### Interacción con otros medicamentos:

*Anticoagulantes derivados de cumarina:* se ha observado alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con Xeloda concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarina tales como warfarina o fenprocumon. Estas reacciones se producen en algunos días hasta varios meses tras iniciar la terapia con Xeloda y, en unos pocos casos, dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con Xeloda. En un estudio clínico de interacción farmacocinética, en el que se administró una dosis única de 20 mg de warfarina, el tratamiento con Xeloda aumentó el AUC de la S-warfarina un 57% y el valor de INR, un 91%. Dado que el metabolismo de R-warfarina no se afectó, estos resultados indican que la capecitabina inhibe el isoenzima 2C9 pero no tiene efecto sobre las isoenzimas 1A2 y 3A4. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con Xeloda deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación (TP o INR) y la dosis del anticoagulante se ajustará convenientemente.

*Fenitoina:* se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoina que, en casos aislados, ha conllevado síntomas de intoxicación por fenitoina durante el uso concomitante de Xeloda con fenitoina. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoina concomitantemente con Xeloda para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoina.

*Ácido fólico:* un estudio de combinación de Xeloda y ácido fólico (leucovorina) mostró que el ácido fólico no tiene un efecto importante sobre la farmacocinética de Xeloda y sus metabolitos. Sin embargo, el ácido fólico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de Xeloda y su toxicidad puede verse aumentada por el ácido fólico: la dosis máxima tolerada (DMT) de Xeloda en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3000 mg/m<sup>2</sup> por día mientras que es de sólo 2000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se combina con ácido fólico (30 mg dos veces al día por vía oral).

*Sorivudina y análogos:* se ha descrito una interacción medicamento-medicamento clínicamente significativa entre la sorivudina y el 5-FU originada por la inhibición de la dihidropirimidin dehidrogenasa por la sorivudina. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de la fluoropirimidina, es potencialmente fatal. Por lo tanto, Xeloda no debe administrarse con sorivudina o sus análogos químicamente relacionados, tal como la brivudina (ver sección 4.3).

*Antiácido:* se estudió el efecto de un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio sobre la farmacocinética de capecitabina. Hubo un pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).

*Alopurinol:* se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia del 5-FU. Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con Xeloda.

*Interacción con citocromo P-450:* Para interacciones potenciales con las isoenzimas 1A2, 2C9 y 3A4, ver interacciones con anticoagulantes derivados de cumarina.

*Interferón alfa:* cuando se combinó con interferón alfa-2a (3 MUI/m<sup>2</sup> por día), la DMT de Xeloda fue de 2000 mg/m<sup>2</sup> por día mientras que fue de 3000 mg/m<sup>2</sup> por día cuando se empleó Xeloda sola.

*Radioterapia:* la dosis máxima tolerada (MTD) de Xeloda en monoterapia usando el régimen intermitente es de 3000 mg/m<sup>2</sup> mientras que, cuando se combina con radioterapia para el cáncer rectal, la MTD es de 2000 mg/m<sup>2</sup> por día independientemente de que se siga una pauta continua de tratamiento o que se administre diariamente de lunes a viernes durante un ciclo de radioterapia de 6 semanas.

*Oxaliplatino:* cuando se administró capecitabina en combinación con oxaliplatino o en combinación con oxaliplatino y bevacizumab, no se produjeron diferencias clínicamente significativas en la exposición a capecitabina o sus metabolitos, a platino libre o a platino total.

*Bevacizumab:* bevacizumab en presencia de oxaliplatino no produjo ningún efecto clínicamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de la capecitabina o sus metabolitos.

Interacción con alimentos: En todos los ensayos clínicos, se les dio instrucción a los pacientes para tomar Xeloda dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos actuales de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos, se recomienda administrar Xeloda con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No existen estudios sobre Xeloda en mujeres embarazadas, sin embargo, cabe admitir que Xeloda puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La administración de Xeloda produjo mortalidad embrionaria y teratogenia en los estudios sobre toxicidad reproductora en los animales. Estos datos constituyen efectos previsibles de los derivados de la fluoropirimidina. Xeloda está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo mientras son tratadas con Xeloda y deben ser informadas acerca del riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si Xeloda se elimina en la leche materna. En ratones lactantes, se han detectado cantidades considerables de capecitabina y sus metabolitos en la leche. Se debe interrumpir la lactancia mientras se reciba tratamiento con Xeloda.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Xeloda sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Xeloda puede causar mareos, fatiga y náuseas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas consideradas por el investigador como posible, probable o remotamente relacionadas con la administración de Xeloda provienen de los ensayos clínicos realizados en >3000 pacientes con Xeloda en monoterapia (como tratamiento adyuvante en cáncer de colon, en cáncer colorrectal metastásico y en cáncer de mama metastásico), con Xeloda en combinación con docetaxel

en cáncer de mama metastásico tras fracaso de quimioterapia citotóxica, con Xeloda en combinación con oxaliplatino con o sin bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico y con Xeloda en combinación con varios agentes en cáncer gástrico avanzado. En esta sección se recogen los datos de seguridad obtenidos de la población de los ensayos clínicos tanto con el tratamiento en monoterapia como en combinación. A continuación se recoge la experiencia post-comercialización.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas fueron alteraciones gastrointestinales (especialmente diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis), fatiga y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar).

Para clasificar las reacciones adversas por frecuencia se utilizan las siguientes categorías: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

#### Xeloda en Monoterapia:

Los datos de seguridad de Xeloda en monoterapia se han obtenido de >1900 pacientes. En la Tabla 4 se incluyen las reacciones adversas asociadas con el uso de Xeloda en monoterapia en los tres principales ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastásico. Cada una de las reacciones adversas se ha añadido en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida a partir de un análisis combinado de los resultados de seguridad de estos tres principales ensayos clínicos en cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente observadas en estos ensayos fueron alteraciones gastrointestinales, especialmente diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis y síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar). Los perfiles de seguridad de Xeloda en monoterapia son comparables entre las poblaciones con cáncer de mama metastásico, con cáncer colorrectal metastásico y con cáncer de colon adyuvante.

Tabla 4 Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Xeloda en monoterapia para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y del cáncer colorrectal metastásico

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes (<math>\geq 1/10</math>)  TODOS LOS GRADOS</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100 &lt; 1/10</math>)  TODOS LOS GRADOS</b>	<b>Poco Frecuentes (<math>\geq 1/1.000 &lt; 1/100</math>)  GRAVE Y/O POTENCIALMENTE MORTAL (GRADO 3-4) O CONSIDERADO DE RELEVANCIA MÉDICA</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes simple Nasofaringitis Infección del tracto respiratorio inferior	Sepsis Infección del tracto urinario Celulitis Amigdalitis Faringitis Candidiasis oral Gripe Gastroenteritis Infección por hongos Infección por herpes Infección Abscesos dentales
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</i>	-	-	Lipoma
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	-	Neutropenia Anemia	Neutropenia febril Pancitopenia Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia hemolítica
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	-	Hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia	Deshidratación Disminución del apetito	Diabetes Hipopotasemia Alteración del apetito Malnutrición Hipertrigliceridemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Insomnio Depresión	Estado de confusión Ataques de pánico Humor deprimido Disminución de la libido
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Cefalea Letargia Vértigo Parestesia Disgeusia	Afasia Alteración de la memoria Ataxia Síncope Trastorno del equilibrio Trastornos sensoriales Neuropatía periférica
<i>Trastornos oculares</i>	-	Aumento del lagrimeo Conjuntivitis Iritación ocular	Agudeza visual disminuida Diplopía

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes (≥ 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 &lt; 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>	<b>Poco Frecuentes (≥1/1.000 &lt; 1/100)  GRAVE Y/O POTENCIALMENTE MORTAL (GRADO 3-4) O CONSIDERADO DE RELEVANCIA MÉDICA</b>
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	-	Vértigo Dolor de oídos
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	-	Angina inestable Angina de pecho Isquemia miocárdica Fibrilación atrial Arritmia Taquicardia Taquicardia sinusal Palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	-	Tromboflebitis	Trombosis de venas profundas Hipertensión Petequias Hipotensión Rubor con sensación de calor Sensación de frío periférico
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	-	Disnea Epistaxis Tos Rinorrea	Embolia pulmonar Neumotórax Hemoptisis Asma Disnea de esfuerzo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Vómitos Nauseas Estomatitis Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal Estreñimiento Dolor en el tracto superior del abdomen Dispepsia Flatulencia Sequedad de boca Incontinencia fecal	Obstrucción intestinal Ascitis Enteritis Gastritis Disfagia Dolor del tracto inferior abdominal Esofagitis Malestar abdominal Enfermedad de reflujo gastroesofágico Colitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Hiperbilirrubinemia / bilirrubina sanguínea/ aumento de la bilirrubina sanguínea	Ictericia

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes (≥ 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 &lt; 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>	<b>Poco Frecuentes (≥1/1.000 &lt; 1/100)  GRAVE Y/O POTENCIALMENTE MORTAL (GRADO 3-4) O CONSIDERADO DE RELEVANCIA MÉDICA</b>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar	Rash Alopecia Eritema Sequedad de la piel Prurito Hiperpigmentación de la piel Rash macular Descamación cutánea Dermatitis Alteración de la pigmentación Alteración ungueal	Úlceras cutáneas Rash Urticaria Reacción de fotosensibilidad Eritema palmar Hinchazón de la cara Púrpura
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Dolor en las extremidades Dolor de espalda Artralgia	Hinchazón de las articulaciones Dolor de huesos Dolor facial Rigidez musculoesquelética Debilidad muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	-	Hidronefrosis Incontinencia urinaria Hematuria Nicturia
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	-	-	Hemorragia vaginal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Fatiga Astenia	Pirexia Letargia Edema periférico Malestar Dolor torácico no cardíaco	Edema Escalofríos Sintomatología gripal Rigidez
<i>Exploraciones complementariass</i>	-	Disminución de peso Alteraciones en las pruebas de la función hepática	Sangre en heces Aumento del índice normalizado internacional Aumento de la creatinina sanguínea Aumento de la temperatura corporal
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	-	-	Ampollas Sobredosificaciones

Anormalidades de laboratorio observadas con Xeloda en Monoterapia:

En la Tabla 5 se incluyen las anomalías de laboratorio, de todos los grados, observadas cuando se administró Xeloda en monoterapia en los tres principales ensayos en el tratamiento adyuvante de cáncer de colon y en el cáncer colorrectal metastásico. Cada una de las anomalías de laboratorio se ha incluido en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia global obtenida a partir de un análisis combinado de los datos de seguridad de estos tres principales ensayos clínicos en cáncer colorrectal.

Tabla 5 Anormalidades de laboratorio observadas en pacientes tratados con Xeloda en monoterapia

<b>Grado de Anormalidad</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 &lt; 1/100)</b>
<b>Pacientes con anomalías de grado 1 a 4</b>	Disminución de la hemoglobina Disminución de neutrófilos/granulocitos Disminución de plaquetas Disminución de linfocitos Disminución de sodio Disminución de potasio Disminución de calcio Aumento de la bilirrubina Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento de la ALAT (SGPT) Aumento de la ASAT (SGOT)	Aumento del calcio	-
<b>Pacientes con grado 3/4</b>	Disminución de linfocitos Aumento de la bilirrubina	Disminución de la hemoglobina Disminución de los neutrófilos/granulocitos Disminución de las plaquetas Disminución del calcio Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento de la ALAT (SGPT)	Disminución del sodio Disminución del potasio Aumento del calcio Aumento de la ASAT (SGOT)
<b>Pacientes con grado 4</b>	-	Disminución de neutrófilos/granulocitos Disminución de linfocitos Disminución del calcio Aumento de la bilirrubina	Disminución de la hemoglobina Disminución de las plaquetas Disminución del sodio Disminución del potasio Aumento del calcio Aumento de la fosfatasa alcalina Aumento de la ALAT (SGPT) Aumento de la ASAT (SGOT)

### Xeloda en terapia de combinación:

Las Tablas 6, 7, y 8 recogen aquellas reacciones adversas que se notificaron en pacientes tratados con Xeloda en combinación con otro agente y **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia (ver Tabla 4) o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia (ver Tabla 4). La Tabla 9 recoge aquellas reacciones adversas que se notificaron en pacientes tratados con Xeloda en combinación con dos agentes (oxaliplatino y bevacizumab) **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia y de las observadas con Xeloda en combinación con oxaliplatino (ver Tabla 8), o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia y con Xeloda en combinación con oxaliplatino (ver Tabla 8).

Cada una de las reacciones adversas se ha añadido en el grupo de frecuencia apropiado en función de la incidencia observada en el principal ensayo clínico (para las combinaciones con cisplatino, con docetaxel, y con oxaliplatino y bevacizumab) o en el análisis global de seguridad (para la combinación con oxaliplatino).

Las reacciones adversas **poco frecuentes** notificadas con la terapia de combinación de Xeloda con otro agente concuerdan con las reacciones adversas a medicamentos notificadas con Xeloda en monoterapia o notificadas con Xeloda en monoterapia junto con el agente de combinación (en la literatura y/o en la ficha técnica correspondiente).

### Xeloda en combinación con cisplatino:

Los resultados de seguridad de Xeloda en combinación con cisplatino se han obtenido de > 150 pacientes. La Tabla 6 recoge las reacciones adversas relacionadas con el uso de Xeloda en combinación con cisplatino en el principal ensayo clínico en cáncer gástrico. La incidencia del síndrome mano-pie para el tratamiento con Xeloda más cisplatino fue del 22% (todos los grados) y del 4% (grado 3) en el ensayo ML17032.

Tabla 6 Resumen de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación con cisplatino **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 - &lt; 1/10)</b>
	<b>TODOS LOS GRADOS</b>	<b>TODOS LOS GRADOS</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Herpes zoster, Infección del tracto urinario
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Neutropenia, Leucopenia, Anemia	Trombocitopenia, Depresión de la medula ósea
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	-	Hipopotasemia, Hiponatremia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Alteraciones del sueño
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	-	Neuropatía, Neuropatía sensorial periférica, Hipoestesia
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	-	Zumbido en los oídos, Hipoacusia
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	-	Hemorragia del tracto superior gastrointestinal, Ulceración de la boca, Gastritis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	-	Alteración de la función hepática
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	-	Hiperhidrosis

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes (≥ 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 - &lt; 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Mialgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	-	Inflamación de la mucosa
<i>Exploraciones complementarias</i>	-	Disminución del aclaramiento renal de creatinina

Xeloda en combinación con docetaxel:

Los datos de seguridad de Xeloda en combinación con docetaxel se han obtenido de > 250 pacientes. La Tabla 7 recoge las reacciones adversas relacionadas con el uso de Xeloda en combinación con docetaxel en el principal ensayo clínico en cáncer de mama metastásico.

Tabla 7 Resumen de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación con docetaxel **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes (≥ 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 - &lt; 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Candidiasis oral
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Fiebre neutropénica (grado 3-4)	-
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Alteraciones del gusto, Parestesias	Neuropatía periférica
<i>Trastornos oculares</i>	Aumento del lagrimeo	-
<i>Trastornos vasculares</i>	Edema en las extremidades inferiores	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Dolor de garganta	-
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento, Dispepsia	-
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Alopecia, Alteración ungueal	Rash eritematoso, Cambio del color ungueal, Onicosis
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia, Artralgia	-
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Pirexia, Debilidad	Dolor en las extremidades, Dolor

Xeloda en combinación con oxaliplatino:

Los datos de seguridad de Xeloda en combinación con oxaliplatino se han obtenido de > 900 pacientes. La Tabla 8 recoge las reacciones adversas relacionadas con el uso de Xeloda en combinación con oxaliplatino procedentes de un análisis global de los datos de seguridad de los dos ensayos clínicos principales en primera y segunda línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Tabla 8 Resumen de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación con oxaliplatino para el tratamiento en primera y en segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. Las reacciones adversas que se recogen son aquellas **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes (≥ 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 - &lt; 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Infección del tracto urinario, Infección del tracto respiratorio superior
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia	Leucopenia
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	-	Hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	-	Hipopotasemia, Hipomagnesemia, Hipocalcemia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	-	Ansiedad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Parestesia, Neuropatía periférica, Neuropatía sensorial periférica, Disgeusia, Neuropatía, Disestesia	Hipoestesia, Neurotoxicidad, Temblor, Polineuropatía, Neuralgia
<i>Trastornos oculares</i>	-	Visión borrosa, Ojo seco, Trastornos visuales
<i>Trastornos vasculares</i>	-	Rubor, Hipertensión, Hipotensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Disestesia faríngea	Hipo, Dolor faringolaríngeo, Disfonía
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estreñimiento	Disestesia oral, Distensión abdominal, Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Dolor bucal, Disfagia, Parestesia oral, Hemorragia rectal, Dolor en el tracto inferior del abdomen
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	-	Hiperhidrosis, Urticaria
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	-	Dolor en mandíbula, Espasmos musculares, Mialgia, Trismo, Debilidad muscular
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Hematuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Pirexia	Intolerancia a temperatura, Escalofríos, Dolor torácico

Xeloda en combinación con oxaliplatino y bevacizumab:

Los datos de seguridad de Xeloda en combinación con oxaliplatino y bevacizumab se han obtenido de > 350 pacientes. La Tabla 9 recoge las reacciones adversas relacionadas con el uso de Xeloda en combinación con oxaliplatino y bevacizumab en un ensayo clínico en el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico.

Tabla 9 Resumen de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación con oxaliplatino y bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. Las reacciones adversas que se recogen son aquellas **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia y

con Xeloda en combinación con oxaliplatino o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia y con Xeloda en combinación con oxaliplatino.

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Muy Frecuentes (≥ 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 - &lt; 1/10)  TODOS LOS GRADOS</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	-	Rinitis, Gripe
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	-	Neutropenia febril
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	-	Hiper glucemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	-
<i>Trastornos cardíacos</i>	-	Fibrilación auricular, Isquemia miocárdica
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipertensión	Trombosis venosa profunda, Crisis hipertensiva
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	-	Embolia pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	-	Gastritis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	-	Sudores nocturnos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Dolor en las extremidades	-
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	-	Proteinuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	-	Dolor, Sintomatología gripal
<i>Exploraciones complementarias</i>	-	Aumento de la presión sanguínea
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	-	Contusión

Xeloda en combinación con irinotecan:

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación con irinotecan **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia incluyen: *Reacciones adversas de todos los grados muy frecuentes:* trombosis/embolia; *Reacciones adversas de todos los grados frecuentes:* reacciones de hipersensibilidad, isquemia cardiaca/infarto; *Reacciones adversas de grado 3 y grado 4 frecuentes:* neutropenia febril.

Xeloda en combinación con irinotecan y bevacizumab:

Las reacciones adversas de grado 3 y grado 4 notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación con irinotecan y bevacizumab **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia incluyen: *Reacciones adversas de grado 3 y grado 4 frecuentes:* neutropenia, trombosis/embolia, hipertensión e isquemia cardiaca/infarto.

#### Xeloda en combinación con epirubicina y oxaliplatino:

Las reacciones adversas de grado 3 y grado 4 notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación con epirubicina y oxaliplatino **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia incluyen: *Reacciones adversas de grado 3 y grado 4 muy frecuentes*: leucopenia, neutropenia, letargo; *Reacciones adversas de grado 3 y grado 4 frecuentes*: anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, neuropatía periférica, infección, fiebre, tromboembolia.

#### Xeloda en combinación con epirubicina y cisplatino:

Las reacciones adversas de Grado 3 y Grado 4 notificadas en pacientes tratados con Xeloda en combinación con epirubicina y cisplatino **que difieren** de las observadas con Xeloda en monoterapia o que se han observado con **una mayor frecuencia** en comparación con Xeloda en monoterapia incluyen: *Reacciones adversas de grado 3 y grado 4 muy frecuentes*: leucopenia, neutropenia, anemia, letargo, tromboembolia; *Reacciones adversas de grado 3 y grado 4 frecuentes*: trombocitopenia, neutropenia febril, neuropatía periférica, infección, fiebre.

#### Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante los tratamientos post-comercialización:

- Muy raras: estenosis del conducto lagrimal.
- Muy raras: durante los ensayos clínicos y los tratamientos post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis colestásica.

## **4.9 Sobredosis**

Las manifestaciones de sobredosis agudas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, irritación gastrointestinal y sangrado, así como depresión de la médula ósea. El manejo médico de la sobredosis debe incluir terapia individualizada e intervención médica de soporte encaminadas a corregir las manifestaciones clínicas y prevenir sus posibles complicaciones.

## **5. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.1 Lista de excipientes**

#### *Núcleo del comprimido:*

lactosa anhidra,  
croscarmelosa sódica,  
hipromelosa,  
celulosa microcristalina,  
estearato magnésico.

#### *Recubrimiento del comprimido:*

hipromelosa,  
dióxido de titanio (E171),  
óxido de hierro amarillo y rojo (E172),  
talco.

### **5.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **5.3 Periodo de validez**

3 años.

### **5.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **5.5 Naturaleza y contenido del envase**

Naturaleza: blísters de PVC/PVDC

Contenido Xeloda 150 mg: 60 comprimidos recubiertos con película (6 blísters de 10 comprimidos)

Contenido Xeloda 500 mg: 120 comprimidos recubiertos con película (12 blísters de 10 comprimidos)

### **5.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial

## **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

## **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Xeloda 150 mg: EU/1/00/163/001

Xeloda 500 mg: EU/1/00/163/002

## **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 02 de febrero de 2001

Fecha de la primera renovación: 02 de febrero de 2006

## **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

27 de marzo de 2008

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

### **Novedad introducida en Marzo de 2008**

#### Terapia adyuvante con Xeloda en cáncer de colon

Los datos provenientes de un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado (ensayo XACT; M66001) realizado en pacientes con cáncer de colon estadio III (estadio C de Dukes) apoyan el empleo de Xeloda para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon. En este ensayo, se aleatorizaron 1987 pacientes en tratamiento con Xeloda (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 2 semanas seguidas de 1 de descanso, administrándose en ciclos de 3 semanas durante 24 semanas) ó 5-FU y leucovorin (régimen de la Clínica Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de leucovorin por vía IV seguidos de 425 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU en bolus por vía IV, los días 1 a 5, cada 28 días durante 24 semanas). Xeloda fue

al menos equivalente a 5-FU/LV intravenoso en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad en la población incluida en el protocolo (índice de riesgo 0,92; IC del 95%: 0,80-1,06). En toda la población aleatorizada, las pruebas para diferenciar la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de Xeloda versus 5-FU/LV dieron unos índices de riesgo de 0,88 (IC del 95%: 0,77 – 1,01; p = 0,068) y de 0,86 (IC del 95%: 0,74-1,01; p = 0,060), respectivamente. La mediana de seguimiento en el momento del análisis fue de 6,9 años. En un análisis multivariante de Cox predefinido se demostró la superioridad de Xeloda frente a 5-FU/LV administrado en bolo. En el plan de análisis estadístico se pre-especificaron los siguientes factores para su inclusión en el modelo: edad, tiempo desde la cirugía hasta la aleatorización, sexo, niveles basales de antígeno carcinoembriogénico (CEA), nódulos linfáticos al inicio, y país. Para toda la población aleatorizada, Xeloda demostró ser superior a 5FU/LV en términos de supervivencia libre de progresión (índice de riesgo 0,849 [IC del 95%: 0,739 - 0,976], p = 0,0212), así como en términos de supervivencia global (índice de riesgo 0,828 [IC del 95%: 0,705 - 0,971], p = 0,0203). En la actualidad, no existen datos acerca del uso de Xeloda en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

#### **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**

Especialidad con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Financiación por Sistema Nacional de Salud: Especialidades farmacéuticas reembolsables por la Seguridad Social con aportación reducida. Xeloda 60 comprimidos de 150mg (CN 686774): PVL: 51,85€, PVP: 77,83€, PVP(+IVA): 80,94€. Xeloda 120 comprimidos de 500mg (CN 686782): PVL: 344,04€, PVP: 388,94€, PVP(+IVA): 404,50€.

Para más información, contactar con Roche Farma S.A. Teléfono: 91 324 8100.